

AUC, area-under-the-concentration-time curve; BC, bariatrische chirurgie; BMI, body mass index; $C_{\text{post-BC}}$, concentratie na bariatrische chirurgie; $C_{\text{pre-BC}}$, concentratie voor bariatrische chirurgie; C_{tot} , totale fenytoïneconcentratie; C_{vrij} , vrije fenytoïneconcentratie; GS, gastric sleeve; MGA, met gereguleerde afgifte; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; T, tijd; TDM, therapeutic drug monitoring

CONCLUSIE

Er zijn onvoldoende gegevens over de toepassing van oraal fenytoïne bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan. Vanwege de niet-lineaire kinetiek en het smalle therapeutische venster wordt aanbevolen om in het eerste jaar na bariatrische chirurgie de klinische effectiviteit en bijwerkingen alsook de fenytoïneconcentratie te monitoren.

Bij het starten van fenytoïne bij patiënten waarbij de bariatrische ingreep langer dan 12 maanden geleden is, is geen aanvullende actie nodig. Vanwege de niet-lineaire kinetiek van fenytoïne wordt de onderhoudsdosering over het algemeen met kleine stappen op geleide van het effect en de plasmaconcentratie verhoogd. Dit is na bariatrische chirurgie niet anders.

Bij parenterale toepassing wordt geen invloed van bariatrische chirurgie verwacht.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er zijn slechts 4 casus die de invloed van hedendaagse vormen van bariatrische chirurgie op oraal toegepast fenytoïne beschrijven. In drie casus werd een afname van de fenytoïneconcentratie gezien, zonder dat dit effect had op de effectiviteit. In één casus leek de vrije fenytoïneconcentratie onveranderd, maar werd de dosis verlaagd vanwege somnolentie. In de laatste casus werd fenytoïne een jaar na de bariatrische ingreep gestart, maar bleven de spiegels ondanks een hoge dosis niet detecteerbaar.

Het enige farmacokinetische onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten na een ileojejunale bypass. Deze vorm van bariatrische chirurgie is inmiddels verlaten en het is onduidelijk of deze resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de huidige vormen van bariatrische chirurgie.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Kennedy MC, Wade DN. Phenytoin absorption in patients with ileojejunal bypass. Br. J. clin. Pharmac. 1979;7:515-518 Farmacokinetische studie	3	BC Gewicht 86 kg (range 71-102 kg) Controle Gewicht 69 kg (range 50-93 kg)	In dit onderzoek ontvingen 7 patiënten na een ileojejunale bypass en 9 gezonde vrijwilligers een eenmalige dosis van 200 mg fenytoïne natrium. Bloedafname vond plaats op 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 en 48 uur. De tijd sinds BC varieerde van 13 dagen tot 20 maanden. De bariatrische chirurgie (BC)-groep bestond met name uit vrouwen (6/7) en had een leeftijd van 21-45 jaar. De controlegroep bestond uit 5 mannen en 4 vrouwen in de leeftijd van 21-36 jaar. De piek plasmaconcentratie na BC was $1,38 \pm 0,13$ mcg/ml en werd na gemiddeld 6,2 uur bereikt. De piek plasmaconcentratie in de controlegroep was significant hoger ($3,89 \pm 0,26$ mcg/ml; $P < 0,005$) en werd na 4,4 uur bereikt. AUC in de BC-groep was lager dan in de controlegroep ($34,4 \pm 4,11$ mcg/ml/uur versus $108,3 \pm 11,5$ mcg/ml/uur;	- De BMI van de patiënten is niet gegeven. - De ileojejunale bypass wordt niet meer uitgevoerd vanwege de complicaties die daarna ontstonden. Mogelijk kunnen deze resultaten niet geëxtrapoleerd worden naar andere vormen van BC.

			significantie niet bepaald). De halfwaardetijd was 15,1±1,03 uur in de BC-groep en 17,8±1,61 uur in de controlegroep. De eliminatiesnelheid was hoger in de BC-groep (0,01 < P < 0,05; waarden niet gegeven).																									
Triplett JD et al. The effect of weight reduction surgery on the efficacy and tolerability of epilepsy pharmacotherapy. Epilepsy & Behavior 2021;124:108307 (Retrospectieve) observationele studie	2	RYGB en/of gastric sleeve Voor BC Gewicht 120.75 (71-230) kg, BMI 44.4 (34-77.6) kg/m² Na BC (6 maanden) Gewicht 89.5 (58.2-202) kg, BMI 34.2 (24.5-61.9) kg/m²	Resultaten In deze studie is gedurende gemiddeld 60 maanden (range 9-220 maanden) de invloed van BC op de farmacokinetiek van anti-epileptica onderzocht bij volwassen patiënten met een geschiedenis van epilepsie (n=44) of eenmalige epileptische aanvallen (n=2) die bariatrische chirurgie ondergingen (Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), n=40; gastric sleeve (GS), n=6). In totaal werden 33 patiënten tijdens de ingreep behandeld met anti-epileptica (gemiddeld 1 anti-epilepticum per patiënt, max. 3). Hiervan gebruikten 7 patiënten oraal fenytoïne. Bij 3 patiënten zijn pre-BC en post-BC fenytoïneconcentraties gemeten. Uitkomsten bij patiënten met fenytoïne: In onderstaande tabel staan de gegevens van de 3 patiënten met gemeten fenytoïneconcentraties in mg/L weergegeven. <table><tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>Dosis</td><td>250 mg</td><td>500 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>C_{pre-BC}</td><td>8,7</td><td>3,5</td><td>1,4</td></tr><tr><td>C_{post-BC}</td><td>7,8</td><td>2,3</td><td>1,5</td></tr><tr><td>Verschil (%)</td><td>-10</td><td>-34</td><td>7</td></tr><tr><td>Weken na BC</td><td>15</td><td>4</td><td>1</td></tr></table> Bij patiënt 3 werd vanwege slaperigheid de dosering verlaagd van 200 mg naar 170 mg. Opmerkingen auteurs Monitoring van de anti-epileptica serumconcentraties wordt geadviseerd in de periode vóór de bariatrische ingreep, in de eerste 2-4 weken en vervolgens 3 en 6 maanden na de ingreep.		1	2	3	Dosis	250 mg	500 mg	200 mg	C _{pre-BC}	8,7	3,5	1,4	C _{post-BC}	7,8	2,3	1,5	Verschil (%)	-10	-34	7	Weken na BC	15	4	1	Naar verwachting is bij patiënt 1 de fenytoïneconcentratie (range 10-20 mg/L) en bij patiënten 2 en 3 de vrije fenytoïneconcentratie (range 1-2 mg/L) bepaald. De auteurs geven aan dat bij patiënt 2 een 34% reductie werd gezien, maar dat de concentratie in het therapeutisch gebied bleef. De patiënt zat echter zowel voor als na BC boven het therapeutisch gebied.
	1	2	3																									
Dosis	250 mg	500 mg	200 mg																									
C _{pre-BC}	8,7	3,5	1,4																									
C _{post-BC}	7,8	2,3	1,5																									
Verschil (%)	-10	-34	7																									
Weken na BC	15	4	1																									

Brown CS et al. Antiseizure medication use in gastric bypass patients and other post-surgical malabsorptive states. Epilepsy & Behavior Reports 2021;16:100439 Case-report	2	Voor BC Gewicht 156 kg BMI 58 kg/m² Na BC (1,5 jaar) Gewicht 88 kg BMI 32,4 kg/m²	Een 38-jarige vrouw was voorafgaand een Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) ingesteld op valproïnezuur met gereguleerde afgifte (MGA) 1500 mg 2x daags en fenytoïne MGA 2x daags 200 mg. De fenytoïneconcentratie was 12,2 mcg/ml en de vrije fenytoïneconcentratie was 2,2 mcg/ml). Ze was al 8 jaar vrij van aanvallen. Voorafgaand aan de ingreep werd ze omgezet naar preparaten met directe afgifte: valproïnezuur 3x daags 1000 mg en fenytoïne 2x daags 200 mg. Hieronder staat het verloop van de (vrije) fenytoïneconcentratie in mcg/ml na RYGB weergegeven: <table><tr><th>T</th><th>Dosis (2dd)</th><th>C_{tot}</th><th>C_{vrij}</th></tr><tr><td>Pre-BC</td><td>200 mg</td><td>7</td><td>1,5</td></tr><tr><td>2*</td><td>200 mg</td><td>5,8</td><td>1,1</td></tr><tr><td>5*</td><td>250 mg</td><td>8,5</td><td>1,4</td></tr><tr><td>9**</td><td>250 mg</td><td>13,1</td><td>1,6</td></tr><tr><td>18**</td><td>250 mg</td><td>15,7</td><td>3,1</td></tr></table> * weken, ** maanden Na 2 weken werd de dosering fenytoïne verhoogd, vanwege de lage vrije concentratie. Na 1,5 jaar werd de dosering fenytoïne weer verlaagd naar 2x daags 200 mg omdat de vrije fenytoïneconcentratie aan de hoge kant was. De valproïnezuurdosering werd na 9 maanden verhoogd naar 3x daags 1500 mg, na 10 maanden naar 3x daags 1750 mg en na 11 maanden naar 4x daags 1500 mg. Conclusies auteurs Het is belangrijk om anti-epileptica goed te monitoren o.b.v. serumconcentratie na een bariatrische ingreep.	T	Dosis (2dd)	C _{tot}	C _{vrij}	Pre-BC	200 mg	7	1,5	2*	200 mg	5,8	1,1	5*	250 mg	8,5	1,4	9**	250 mg	13,1	1,6	18**	250 mg	15,7	3,1	- Deze patiënte gebruikte zowel valproïnezuur als fenytoïne. De interactie tussen deze twee anti-epileptica is onvoorspelbaar. De fenytoïneconcentratie kan stijgen ten gevolge van enzymremming of dalen door verdringing van eiwitbindingsplaatsen. Doordat de dosering van beide geneesmiddelen werd aangepast na de ingreep, is niet duidelijk wat de invloed van RYGB op de fenytoïneconcentratie was. - De auteurs adviseren om MGA-preparaten om te zetten naar preparaten met directe afgifte. Dit kan voor fenytoïne echter niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.
T	Dosis (2dd)	C _{tot}	C _{vrij}																									
Pre-BC	200 mg	7	1,5																									
2*	200 mg	5,8	1,1																									
5*	250 mg	8,5	1,4																									
9**	250 mg	13,1	1,6																									
18**	250 mg	15,7	3,1																									

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Pournaras DJ et al. Reduced phenytoin levels in an epileptic patient following Roux-en-Y gastric bypass for obesity. Obes Surg 2011;21:684-685 Case-report	Voor BC Gewicht 183 kg BMI 57,1 kg/m² Na BC (1 jaar) Gewicht 140 kg	Een 47-jarige man met epilepsie in de voorgeschiedenis was voorafgaand aan RYGB ingesteld op fenobarbital 60 mg 1x daags. Hij was al 30 jaar aanvalsvrij geweest. Eén jaar na BC had een epileptische aanval, waarschijnlijk veroorzaakt door hoge koorts gedurende een virusinfectie. Fenobarbital werd verdubbeld en fenytoïne 300 mg per dag werd gestart. Twee jaar na BC had de patiënt	- De patiënt had tijdens de start van de behandeling nog obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Het is echter niet goed onderzocht wat de invloed van obesitas op oraal fenytoïne is. - Daarnaast lijkt het alsof er na start van fenytoïne geen spiegels zijn bepaald. In

	BMI 43,7 kg/m ² (2 jaar) Gewicht 116 kg BMI 36 kg/m ²	wederom een epileptische aanval, gevolgd door een tweede aanval op de spoedeisende hulp. De fenobarbital- concentratie was subtherapeutisch, en de fenytoïneconcentratie was niet detecteerbaar (<3 mg/l). De fenytoïne- dosering werd hierna verhoogd naar 500 mg 1x daags, maar de fenytoïne- concentratie bleef niet detecteerbaar. Uiteindelijk werd lamotrigine gestart, waarop de patiënt 24 maanden asymptotisch bleef.	Nederland wordt fenytoïne gemonitord met TDM.
SmPC Diphantoïne oplossing voor injectie (30-11-2023)		Geen informatie over bariatrische chirurgie	
SmPC Diphantoïne tabletten (11-2021)		Geen informatie over bariatrische chirurgie	

		Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Parenteraal	Onbekend	Nee	27-3-2024
Beslissing werkgroep	Oraal	Onbekend	Ja	27-3-2024